This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual **Property Office.** 

: 특허출원 2003년 제 0063728 호 출 번 호

Application Number 10-2003-0063728

출 원 년 월 일 : 2003년 09월 15일 SEP 15, 2003 Date of Application

원 인

: 한국생명공학연구원 Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnol Applicant(s)

> 2004 년 10 월

특 허 청 **COMMISSIONER** 



[서지사항]

**(류명**] 목허출원서 J리구분] 특허 ┝신처] 특허청장 **ᆌ출일자**] 2003.09.15

발명의 명칭] 오같피 추출물. 이를 유효성분으로 함유하는 발기부전 증세 호전용 건강식품 및 발기부전 치료제

Extract of Ogalpi, erectile dysfunction fanning healthy food and erectile dysfunction treating agent containing the same 발명의 영문명칭**)** 

출원인]

【명칭】 한국생명공학연구원 [출원인코드] 3-1999-034166-5

#리인]

[성명] 이원회

[대리인코드] 9-1998-000385-9 2002-029927-3 【포괄위임등록번호】

발명자]

【성명의 국문표기】 이정준 LEE.Jung Joon [성명의 영문표기] 【주민 등록번호】 490908-1023312 305-333

[우편번호]

【주소】 대전광역시 유성구 어은동 99 한빛아파트 132동 210호

[국적]

발명자】

【성명의 국문표기】 이정형 【성명의 영문표기】 LEE.Jeong-Hyung 621215-1467212 【주민등록번호】 【우편번호】 302-190

대전광역시 서구 변동 252-32 【주소】

【국적】 KR

발명자】

【성명의 국문표기】 흥영수

【성명의 영문표기】 HONG, Young Soo

【주민 등 폭번 호】 670206-1119818 [우편변호] 305-806

【주소】 대전광역시 유성구 어은동 99 한빛아파트 127-1404

[국적] KR

발명자]

【성명의 국문표기】 김영호 【성명의 영문표기】 KIM,Young Ho 560208-1024825 【주민 등록변호】 [우편번호] 305-755

대전광역시 유성구 어은동 99 한빛아파트 107-301 [주소]

[국적] KR

발명자]

최영득 【성명의 국문표기】 【성명의 영문표기】 CHOI, Young Deuk 610512-1026035 【주민 등록번호】 135-110 [우편번호]

서울특별시 강남구 압구정동 한양아파트 71-901 【주소】

KB [국적] 실사청구] 청구

- : 하법 제42조의 규정에 의한 출원. 특허법 제60조의 규 정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인 이원희 (인) [KF

누수료]

29,000 원 【기본출원료】 20 18,000 원 【가산출원료】 18 면 0 원 【우선권 주장료】 0 건 365,000 원 8 항 【심사청구료】

[합계] 412,000 원 【감면사유】 정부출연연구기관 【감면후 수수료】 206,000 원

1. 요약서·명세서(도면)\_1롱 늴부서류}

1약]

본 발명은 오감피 알코올 수출물, 이를 유효성분으로 함유하는 발기부전 증세 전용 건강식품 및 발기부전 치료제에 판한 것으로, 보다 상세하게는 발기부전 증세 전 효과를 갖는 오갈피의 알코올 수출물, 이를 유효성분으로 함유하는 발기부전 증 호전용 건강식품 및 발기부전 치료제에 판한 것이다. 본 발명의 오갈피 알코올 출물은 음경의 발기력을 증가시키는 효과가 뛰어나 발기부전을 개선하는데 유용하 사용될 수 있다.

**引班도**】

5. la

살명의 명칭]

오갈피 추출물, 이를 유효성분으로 함유하는 발기부전 중세 호전용 건강식품 및 기부전 치료제{Extract of Ogalpi, erectile dysfunction fanning healthy food and ctile dysfunction treating agent containing the same}

L면의 간단한 설명]

도 1a는 흰털오갈피, 가시오갈피, 민가시오갈피 및 섬오갈피의 줄기 또는 뿌리 70% 에탄을 추출물을 이용해 토끼 음경 해면체 평활근 이완 정도를 비교한 그래프 다

도 1b는 흰털오갈피, 가시오갈피, 민가시오갈피 및 섬오갈피의 즐기를 증류수는 70% 일교을로 추출한 추출물을 이용해 토끼 음경 해면체 평활근 이완 정도를 비한 그래프이다.

도 1c는 오갈피 줄기 70% 에탄을 추출물(HS)의 토끼 음경 해면체 평활근 이완용에 내피세포의 제거, 0DQ, 메틸렌 블루, 피로갈플, 아트로핀 또는 L-NNA가 미치영향을 나타낸 그래프이다.

상기 도 la 내지 도 lc에 있어서.

KS: 가시오갈피 줄기의 70% 에탄을 추출물,

HS: 흰털오갈피 줄기의 70% 에탄을 추출물,

SS: 섬오갈피 줄기의 70% 에탄을 추출물,

- MS: 민가시오갈피 줄기의 70% 에탄을 추출물.
- KR: 가시오갈피 뿌리의 70% 에탄올 추출물,
- HR: 흰털오갈피 쿠리의 70% 에탄을 추출물.
- SR: 섬오갈피 뿌리의 70% 에탄을 추출물.
- MR: 민가시오갈피 뿌리의 70% 에탄올 추출물,

도 2는 오갈피 줄기 70% 에탄을 추출물(HS)의 처리 농도에 따른 토끼 음경 해 세 평활근에서의 cGMP 및 cAMP의 농도를 나타낸 그래프이다.

도 3은 흰쥐에 흰털오갈피 줄기의 70% 에단을 추출물(HS)을 2주 및 4주로 경구 투여하였을 때의 투여 농도별 흰쥐 음경의 발기 정도를 비교한 그래프이다.

도 4는 흰쥐에 흰털오갈피 줄기의 70% 에탄을 추출물(HS)을 100 ms/kg의 농도 2주 또는 4주로 경구 투여하였을 때의 투여 기간에 따른 음경 해면체 평활근의 MP 및 cAMP 농도를 나타낸 그래프이다.

#### **발명의 상세한 설명**]

#### **발명의 목적**]

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

본 발명은 오갈피 추출물에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 발기부전 증세 호 효과를 갖는 오갈피 알코올 추출물, 이를 유효성분으로 함유하는 발기부전 증세 전용 건강식품 및 발기부전 치료제에 관한 것이다. 용경발기는 혈관과 내분비계, 신경계 등의 종합적 작용에 의하여 일어나는 복잡생리반응으로서 다양한 자극에 의하여 해면체 평활근이 이완되어 소용이 팽창되고 는동맥 확장으로 인한 혈류의 증가로 음경 내압이 증가됨에 따라 비교적 딱딱한 백과 소용사이에 존재하는 백막하 정맥이 소용의 팽창에 의해 눌려 정맥혈의 누출이 혀짐으로써 음경내압이 더욱 증가하게 되면서 발기가 유발된다(Lue TF, Tanagho ... J Urol. 1987, 137, 829-36). 이러한 음경발기의 생리현상이 밝혀지고 해면체 활근에 대한 다양한 약제들의 약리작용과 기천이 연구됨에 따라 평활근에 이완작용 있는 약제들을 발기부천의 치료에 이용해 보고자 하는 노력이 대두되고 있다. 현해면체 평활근을 이완시키는 물질로는 아드레날린성 a 수용체 봉쇄제, 콜린성 약. NO(Nitric oxide), 펩타이드, 프로스타글란딘, 히스타민, 칼슘통로 차단제, 칼륨로 개방제, 비록이성 혈관확장제 등이 있다(Linet OI, Ogrinc FG., N Eng J Med. 96, 334, 873-7: Tong YC et al., Pharmacology, 1992, 45, 241-9: Miller MA et ... Int J Impot Res, 1995, 7, 91-100: Andersson K-E, Wagner G., Physiol Rev. 95, 75, 191-236: Andersson K-E, Stief CG., Morld J Uro, 1997, 115, 14-20: dersson KE, Pharmacol Rev, 2001, 53, 417-50).

발기부전증의 빈도에 관한 정확한 연구는 없으나, 평균수명의 연장과 성인병의가 및 식생활의 개선, 산업사회화로 인한 산업재해와 교통사고의 증가, 복잡한 현생활로 인한 육체적인 피로와 정신적인 스트레스의 증가 등으로 발기부전 환자가가추세에 있다. 이러한 발기부전의 치료로는 약물복용, 남성호르몬투여 등의 내과치료법과 혈관 수술, 음경보형물삽입술 등의 외과적 치료 및 음경해면체내 혈관

장제 주입법 등이 있다. 내과적 약물치료요법으로는 심한 기질성 발기부전을 제외고 남성호르몬, 요힘빈(yohimbin), 아포모르핀(epomorphine), 트라조돈(trazodone)이 일반적으로 사용되어지고 있으나, 원하지 않는 부작용을 보이는 경우가 있고 치효과가 적으며 확실한 재현성이 인정되는 약제는 없는 실정이며(Andersson KE, . 01, 53, 417-50: Montorsi F et al., BJU International, 2003, 91, 446-54: tezic D, Pelcic JW, Int J Clin Pharmacol Ther, 2002, 40(명), 393-403), 현재는데나필(Sildenafil)이 발기부전의 일차 처치로 사용되고 있다(Heaton JP, Dean J, eep DJ, Int J Impot Res, 2002, 14, 61-4).

한편. 오갈피는 한방에서 약제로 사용하며, 맛이 맵고 쓰며 따뜻한 성질을 갖고고, 간경(肝經), 신경(神經)에 작용하여 풍습을 없애고 기를 돋우며 경수를 불러준고 알려져 있다. 또한, 오로(오장이 허약하여 생기는 허로병)와 칠상(남자가 허약서 생기는 일곱 가지 증상)을 보해 주며 다리를 잘 쓰지 못하는 데에 쓰였으며, 이 장복하면 신체의 기(氣)를 높여주고 위를 보해 주고 정력을 좋게 해주며 정신을게 하고 의지력을 높게 하며 몸이 가벼워지고 늙는 것을 방지하고 몸 안의 나쁜 피맑고 깨끗이 다스려 준다고 알려져 있고, 허리 척추가 쑤시는 통증, 남자 음위증, 습, 여자음양증 등의 여러 가지 증상을 치료해준다고 알려져

다. 이에, 오갈피는 우리나라에서 오랜 역사를 통하여 자양강장제로 사용되어 왔다. 면, 일부 건강식품으로 사용되어지고 있다. 가시오갈피(Acanthopanax senticosus) 출물이 간보호 활성을 가지고 있다고 보고되어 있지만(Chun-Ching Lin and i-Chen Huang, Phytotherapy Research, 2000, 14, 489-494), 오갈피의 성기능에 대연구는 보고된 바가 없다.

이에, 본 발명자들은 한국에서 자생하는 흰털오갈피, 가시오갈피, 가시오갈피, 섬오갈피에 대한 각각의 뿌리 및 줄기 부위의 70% 에탄을 추출물 또는 누류수 추출물이 음경 발기를 유발함을 확인하고 발기부전 증세를 호전할 수 있는 강식품 및 치료제로 사용될 수 있음을 밝힘으로써 본 발명을 완성하였다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

본 발명의 목적은 발기부전 중세 호전 효능을 갖는 오갈피의 알코올 추출물을 공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 오갈피 알코올 추출물을 유효성분으로 함유하는 기부전 증세 호전용 건강식품을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 상기 오갈피 알코올 추출물을 유효성분으로 함유하는 기부전 치료제를 제공하는 것이다.

#### 발명의 구성]

상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 발기부전 중세 호전 효능을 갖는 오갈피 코올 추출물을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 오갈피 추출물을 유효성분으로 함유하는 발기부전 중세 전용 건강식품을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 오갈피 알코올 추출물을 유효성분으로 함유하는 발기부전 료계를 제공한다.

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 발기부전 증세 호전 효능을 갖는 오괄피 알코올 추출물을 제공한다. 상기에서, 오괄피는 흰털오괄피(Acanthopanax divaricatus var. albeofructus), 시오끌피(Acanthopanax senticosus), 민가시오괄피(Acanthopanax senticosus var. binermis) 및 섬오괄피(Acanthopanax koreanum)로 구성된 군으로부터 선택되는 것 바람직하며, 흰털오괄피인 것이 더욱 바람직하다. 또한, 본 발명의 오괄피 추출 은 오괄피의 즐기 또는 뿌리 추출물인 것이 바람직하며, 오괄피의 즐기 추출물인 이 더욱 바람직하다. 본 발명에서 즐기는 뿌리를 제외한 부분(지상부)을 일컫는다

또한, 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판을 및 부탄올로 구성된 군으로부터 선택는 것이 바람직하며, 에탄올인 것이 더욱 바람직하다. 아올려, 알코올은 0 내지 0% 농도인 것이 바람직하며, 70% 농도인 것이 더욱 바람직하다.

본 발명의 원털오갈피, 가시오갈피, 민가시오갈피 또는 섬오갈피의 줄기 또는 리의 수출물을 토끼 음경 해면체 평활근에 처리하면, 처리한 농도 의존적으로 음경 면체 평활근을 이완하는 정도가 증가하는 경향을 보이고, 원털오갈피 추출물이 음해면체 평활근에 대해 이완 작용이 강력하며, 뿌리 추출물보다 줄기 추출물의 이 작용이 더 우수하다(도 1a 참조). 또한, 본 발명의 오갈피 즐기 추출물의 경우 류수 추출물에 비해 70% 에단을 추출물이 토끼 음경 해면체 평활근 이완 작용이 더 수하다(도 1b 참조). 또한, 원털오갈피 즐기의 70% 알코올 추출물을 흰쥐에 농도로 일정기간동안 경구투여하면 투여 농도 및 투여 기간 의존적으로 흰쥐 음경 발기을 증가시킨다(도 3 참조). 따라서, 오갈피 추출물은 음경 해면체 평활근에 대해 완 작용을 하여 발기력을 항상시키며, 그 중에서도 흰털오갈피 즐기의 70% 에단을 출물이 가장 우수한 작용을 함을 알 수 있다.

음경 해면체 평활근의 이완에는 NO(nitric oxide)가 관여하는 것으로 알려져 있 (Burnett AL, J Urol, 1997, 157, 320-4: Burnett AL et al., Science, 1992, 257, 1-3). NO을 생성하는 물질은 내피세포의 세포막에 있는 수용체에 결합하여 내피세내 유리 칼슘의 농도를 증가시키며 이 증가된 칼슘은 NO의 합성과 유리를 촉진시킨. 유리된 NO가 평활근 세포내로 들어가 평활근의 구아닐레이트 사이클레이즈 uanylate cyclase)를 활성화시켜 cGMP의 생성이 증가된다. 이 cGMP의 증가에 의하 평활근 이완이 일어난다(Gonzalez-Cadavid NF, Ignarro LJ, Rajfer J, Wol Urol. 99, 3, 51-9). 음경 해면체 평활근에서의 이러한 NO와 오갈피와의 관계에 대하여

는 확실히 보고된 바는 없다. 본 발명의 바람직한 실시에에서는 활성이 가장 우수 - 현털오갈피즐기의 70% 에탄을 추출물인 HS의 해면체평활근 이완효과가 내피세포를 내거한 경우나, 아세털콜린의 작용을 억제하는 아트로핀 및 0DQ, 구아닐레이트 사이레이즈 억제제인 메틸렌 블루, NO 비활성제인 피로갈플, NO 생성 억제제인 L-NNA의 부여에 영향을 받음을 확인하였다(도 1c 참조). 따라서, HS의 해면제 평활근 이완과는 내피세포가 관여하고 NO와 관계가 있는 것으로 여겨진다. 한편 HS가 음경 해제 평활근의 이완시 음경 해면제 평활근내에 cGMP가 농도의존적으로 증가됨이 관찰어 HS는 NO 관여 음경 해면제 평활근이완을 야기함을 알 수 있다(도 2 참조).

HS는 안정상태의 해면제 평활근에 수축이나 이완작용은 없었으나 자발운동이 있 경우 자발운동을 억제시켰다. 이러한 평활근의 자발운동은 직접 평활근에서 기인 것으로서 대부분 신경성 약물로는 억제되지 않고 칼슘이나 칼륨 관계 약물, 프로 타글란딘 생성 억제제 등에 의해 소실됨이 보고되고 있다(Christ GJ et al., Br J armacol. 1990, 101, 375-81). 따라서, HS가 자발운동을 억제함으로 보아 흰털오 피줍기의 70% 에탄을 추출물은 해면제 평활근에 직접 작용함을 알 수 있다.

칼슘이 배제된 고칼륨 영양액에 절편을 노출시키면 평활근의 기저장력이 거의이 되고, 여기에 칼슘을 보충하면 칼슘의 세포내 유입에 의하여 기저장력이 회복되수축이 일어난다. 이러한 작용은 주로 천천히 활성화되는 막전압 의존성

습통로를 통하여 일어나는 작용으로 알려져 있다(Fovaeus № et al., J Urol. 1987. 8. 1267-72: Karaki H et al., Pharascol Rev. 1997. 49, 157-230). 본 발명의 바 직한 실시예에서는 칼슘배제 고칼륨 영양액내의 기저강력이 거의 없이 안정상태에 달된 해면체 평활근 절편에서 HS는 해면체 평활근의 기저긴장력을 더욱 떨어뜨렸다 실시예 <2-2> 참조). 이는 세포질내 칼슘의 이동에 기인한 것으로서 세포질내의 칼슘 더욱 유출시켰거나 세포질내의 근소포체로 칼슘이 유입되어 세포질내의 유리 칼슘 더욱 감소시켜 평활근의 기저장력을 떨어뜨린 것으로 여겨진다. 또한 HS는 칼 배제 고칼륨 영양액내에서의 CaCl2에 대한 수축력을 놓도 의존적으로 감소시켰다.는 HS의 작용이 천천히 활성화되는 막전압 의존성 칼슘룡로를 통하여 칼슘의 세포로의 이동을 어느 정도 억계하여 세포질내의 칼슘이 감소됨으로써 이완을 유발하는 찬이다.

음경 해면체 평활근의 이완에 있어 HS는 농도의존적으로 cGMP 및 cAMP의 해면체 농도를 증가시켰다(도 2 및 도 4 참조). 따라서, HS의 음경발기는 cGMP 관여 음 해면체 이완뿐만 아니라 cAMP 관여 음경 해면체이완에도 직접적으로 관여함을 알 있다.

또한. 본 발명은 상기 오갈피 알코올 추출물을 유효성분으로 함유하는 발기부전 세 호전용 건강식품을 제공한다.

본 발명의 추출물은 토끼 음경 해면체 평활근에 대해 이완 작용이 강력하며,

본 발명의 오갈피 추출물은 식품에 그대로 참가하거나 다른 식품 또는 식품 성과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 격절하게 사용될 수 있다. 유효분의 혼합양은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 격합하게 결될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에는 본 발명의 오갈피 추출물원료에 대하여 0.2 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.24 내지 10 중량%로

가한다. 그러나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안건성 면에서 나무런 문제가 없기 때문에 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음 확실하다.

상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 상기 물질을 첨가할 수 있는 식품예로는 드렁크제, 육류, 소세지, 빵, 떡, 쵸코렛, 캔디듀, 스넥류, 과자류, 피자, 면, 기타 면류, 껍류, 아이스크립류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 알콜료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강 식품을 모두 포함한

본 발명의 추출물은 토끼 음경 해면체 평활근에 대해 이완 작용이 강력하며, 흰
이 경구투여한 경우 투여 농도 및 투여 기간 의존적으로 흰쥐 움경 발기력을 증가
키기 때문에 발기부전 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

또한. 본 발명의 추출물 500 mg을 캡슐에 충진하여 오갈피 추출물 제제를 제조고, 이를 2개월 등만 발기부전 증세를 가진 48명의 환자에게 1일 3회, 1회당 2캡슐 경구투여한 후 환자 면담과 설문지(성욕, 발기능 향상, 만족도 등)를 통해 발기부 증세 호전 효과를 조사하였다.

그 결과, 조사한 환자 48명충 35명인 72.9%가 발기능 향상을 경험하였으며, 소 불량이 있는 2명의 환자 이외에는 다른 부작용은 없었다. 따라서, 본 발명의 추출을 유효성분으로 함유하는 치료제는 발기부전 중세를 호전시켜 이를 치료하는데 유하게 사용될 수 있다.

본 발명의 오갈피 추출물은 발기부전 치료제 총 중량부에 대하여 1 내지 100 중부로 포함할 수 있고, 50 내지 100 중량부로 포함하는 것이 바람직하며, 추가로 약학적으로 허용되는 1종 이상의 담채에 참가하여 약제로 제조할 수 있다. 상기 담로는 식염수, 완충 식염수, 물, 글리세를 및 예탄을 등이 있으나 이에 한정되지 않며, 당해 기술 분야에 알려진 적합한 제제(Remingtons's Pharmaceutical Science(근판), Mack Publishing Company, Easton PA)를 모두 사용 가능하다.

본 발명의 오갈피 추출물은 임상 투여시에 경구로 투여가 가능하며 일반적인 의품 제제의 형태로 사용될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증

제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 제면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조· 된다.

본 발명의 제제는 대상의 연령, 성별, 상대, 채내에서 활성 성분의 흡수도, 불성을 및 배설속도, 병용되는 약률에 따라 달리 적용될 수 있으며, 예컨대 1일 1 내 1.5 8을 경구투여할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다. 본 발명은 또한 루약 단의 제형들을 포함한다. 제형은 개별 투약 형태, 예를 들면 경제, 피복 경제, 캡슐, 환제, 좌약 및 앱품제로 존재하고, 약제 중 유효 화합물의 함량은 개별 투약량의 분을 또는 배수에 해당한다. 투약 단위는, 예를 들면 개별 투여량의 1, 2, 3 또는 내로, 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투여량의 전부, 1/2, 3 또는 1/4배에 해당한다.

경구투여를 위한 고형제계에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되 . 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 혼 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드, 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 윤제 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

단, 하기 실시에는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시에 한정되는 것은 아니다.

#### 실시에 1> 오갈피 추출물의 제조

본 실험에 사용한 오갈피중 흰털오갈피(Acanthopanax divaricatus var. beofructus), 민가시오갈피(Acanthopanax senticosus var. subinermis), 섬오갈피 canthopanax koreanum)는 천안 수신물산능장에서 채취하였고, 가시오갈피 canthopanax senticosus)는 강원도 청옥산에서 채취하였다. 오갈피는 뿌리와 즐기나누어 건조한 후 세절하여 70% 에탄올이나 증류수를 이용하여 식품의약 규격에라 제조한 수출물을 사용하였다. 실험에 사용한 오갈피 수출물은 사용한 오갈피의류에 따라서 흰털오갈피는 H. 가시오갈피는 K. 민가시오갈피는 M. 그리고 섬오갈피 S로 표기하였고, 사용한 부위에 따라서 즐기(S. 뿌리를 제외한 지상부)와 뿌리(R)조합하여 4종 오갈피의 70% 에탄을 수충물들을 각각 HR. HS. KR. KS. WR. WS. SR. 로 표시하였다. 증류수로 수출한 시료는 HSW, KSW, WSW, SSW로 표시하였다.

실시예 2> 오갈피 추출물의 토끼 옵경 해면체 평활근에 대한 이완 작용(생체외험)

#### -1> 토끼 음경 해면체 평활근 절편 준비

인체의 음경 해면체와 구조 및 생리학적 발기기전이 유사한 생후 4-6개월 된 뉴랜드 화이트 래빗(New Zealand White rabbit, (주)샘타코 BIO KOREA, 경기도산) 수컷 85마리를 대상으로 하였다. 소듐 펜토바비탈(sedium pentobarbital)을 -50 mg/kg으로 토끼 이각정맥을 통해 마취시키고, 음경을 절제하여 95% 산소와 5% 산화탄소의 혼합기체가 공급되는 저온의 타이로이드(Tyrode) 용액(조성: (mEq/L)

\* 153.6, K\* 5.3, Ce²\* 3.0, kg²\* 1.2, Cl⁻ 157.2, h₂PO₄⁻ 0.6, SO₄⁻ 1.2, HCO₃⁻ \* 1 및 글투코즈 5.0) 내에서 해면체 평활근을 분리하였다. 분리한 해면체 평활근으 2 ×2 ×6 mm의 절편을 만들고 타이로이드 용액이 들어있는 10 m² 조직 용기(organ th)에 고정하였으며, 등력성 수축 기록제(Biopac systems, Santa barbara, CA, 시)에 연결하여 해면체 평활근의 운동상태를 기록하였다. 조직 용기내의 타이로이 용액은 37℃로 유지하고, 산소혼합기체를 계속 공급하며 pt 7.4로 유지하였다. 피세포 제거 실험은 해면체 평활근을 비벼 문질러 내피세포를 제거하였으며(Kim N J Clia lavest, 1991, 88, 238-42), 이렇게 제조된 해면체 평활근 절편은 enylephrine(5 x 10-6 kl: 이하 \*PHE\*라 약정함)으로 수축을 유발하고 아세틸콜린 cetylcholine, Ach)에 의한 이완의 유무로 내피세포의 존재여부를 확인하였다. 내세포 제거후 아세틸콜린에 대한 이완이 없거나 아세틸콜린에 대한 이완이 탈내피 작건의 10%이내의 이완반응을 보이는 표본만을 골라 내피세포가 제거된 평활근 절으로 사용하였다. 내피세포 제거와 관계없는 실험은 이미 형성된 해면체 평활근 절을 사용하였다.

#### -2> 등장력 수축을 위한 이상적 장력 결정

초기장력을 2 8 정도로 유지시키고 안정상태에 도달되도록 유지한 후 PHE를 투하여 수축정도를 관찰하였다. 이후 타이로이드 용액으로 내피세포 걸편을 씻어 안상태로 회복시키고, 장력을 올리거나 내려 안정상태에서 같은 농도의 PHE에 의한 축정도를 관찰하여 수축정도의 차이가 2회 연속으로 이건 수축의 10% 이내일 때를

'상격 장력으로 정하고 이러한 이상격 장력 안정상태에서 약물 반응 실험을 시작하 -다.

#### -3> 오갈피 추출물이 해면체 평활근에 대한 긴장도에 미치는 영향

안정상태에 도달된 해면체 평활근에 PHE 5 x 10<sup>-6</sup> M 농도로 처리하여 수축을 유한 뒤 상기 실시에 1에서 제조한 오길피 추출물을 각각 1 mg/m², 2 mg/m², 5 mg/m²
E는 10 mg/m²의 농도로 투여하여 상기 실시에 <2-1>과 동일한 방법으로 해면체 평 근의 운동상태를 기록하였다.

그 결과, 먼저 오갈피 추출 부위에 따른 효과를 보면 흰털오갈피(H). 가시오갈 (K). 민가시오갈피(M). 섬오갈피(S)의 즐기(S)와 뿌리(R)를 각각 70% 에단올로 추한 시료 HR. HS. KR. KS. MR. MS. SR 및 SS는 각각 1 mg/m² 농도에서부터 농도 의적으로 토끼 해면체 평활근에 대해 이완 작용을 나타내었다. 그리고, 이완 정도는 와 R을 비교하면 M의 경우를 제외하고는 S가 R보다 효과가 더 강하였으며, H, K, S의 순으로 효과가 강하여 오갈피 추출물 중에서는 HS의 이완 작용이 가장 강하였(도 1a). 따라서, 즐기 부분의 활성이 가장 우수함을 알 수 있었다.

다음으로, 활성이 뛰어난 즐기 부분을 추출한 시료에 따른 효과를 보면 70% 예을로 추출한 시료 4종(HS, KS, MS, SS)과 증류수로 추출한 시료 4종(HSW, KSW, W. SSW) 중에서 70% 에탄을 추출물이 증류수 추출물보다 이완작용이 더 강하였다. 리고, 추출물중 HS의 이완 작용이 가장 강하였다(도 1b). -4> 오갈피 추출물의 해면체 평활근 이완기전에 대한 분석

PHE로 음경 해면제 평활근 설편을 수축시킨 후 오갈피의 이완작용 중 NO와의 판를 알아보고자. PHE로 수축된 해면제 평활근 절편에 구아닐레이트 사이클레이즈 uanylate cyclase) 특이적 억제제인 3 lH-[1.2.4]-옥사디아즐로[4.3-a]퀴녹살린 -원(3 lH-[1.2.4]-oxadiazolo[4.3-a]quinoxalin-1-one, 이하 "DDQ"라 명명함)을 -4 M. 구아닐레이트 사이클레이즈 비특이적 억제제인 메틸렌 블루 10-4 M. 산소유리 발생제로써 NO 비활성화제인 피로갈를(pyrosellol) 10-4 M 또는 NO 생성 억제제인 #-니트로-L-아르기닌(N#-nitro-L-arsinine, 이하 "L-NNA"라 약칭함)를 3 x 10-4 M 등로 각각 처치한 후 오갈피 추출물 HS를 1 mg/m², 2 mg/m², 5 mg/m² 또는 10 mg/m² 등도로 처리하여 이완 정도를 측정하였다.

또한. 콜린성 신경천달인자와의 관계를 알아보고자 아트로핀(atropine)을 5 x -6개 능도로 처리한 뒤 오갈피 추출물 HS를 1 mg/m2. 2 mg/m2. 5 mg/m2 또는 10 mg/의 농도로 처리하여 이완 정도를 측정하였다.

또한. 오갈피의 이완작용에 있어 내피세포와의 관계를 알아보기 위하여 내피 세를 제기한 해면체 평활근을 PHE로 수축시킨 후 오갈피 추출물 HS를 1 mg/m². 2 mg/. 5 mg/m² 또는 10 mg/m²의 농도로 처리하여 이완 정도를 측정하였다.

그 결과, PHE에 의해 수축된 철편에서 HS는 1mg/m2의 농도에서부터 농도 의존적로 이완 작용을 보였으며, 이완 정도는 1 mg/m2에서 27.6 ±8.20%, 2 mg/m2, 5 mg/및 10 mg/m2에서 각각 45.2 ±16.37%, 69.3 ±12.57% 및 97.8 ±6.93%이었다. 또한,

E에 의해 수축된 해면체 평활근 절편에서 HS의 이완효과는 내피세포를 제거한 경우 - ODQ, 메틸렌 블루 건치치, 피로갈률, 아트로핀, L-NNA에 의해 유의성 있게 영향을 맛있다(p<0.05)(도 1c).

또한, 오갈피의 이완작용이 칼슘과 관련성이 있는지 확인하기 위해, 옵경 해면 평활근 절편을 칼슘때제 고칼륨 탈분극 용액으로 씻어 해면체 평활근의 긴장도가 저치로 떨어져 평형을 이루었을 때  $CaCl_2$   $10^{-3}$  발음 보충하여 해면체 평활근의 수축 관찰하고, 오갈피 추출물음 1 ms/mt, 2 ms/mt, 5 ms/mt 또는 10 ms/mt의 농도로 처치한 후  $CaCl_2$   $10^{-3}$  발음 보충하여 수축을 비교 관찰하였다.

그 결과, 칼슘배재 고칼륨 탈분극 용액에  $CaCl_2 \ 10^{-3}$  H을 투여하면 긴장도가 12 fl.21 g 이었으나, HS를 1 ms/mt, 2 ms/mt, 5 ms/mt 및 10 ms/mt의 농도로 각각리하면  $CaCl_2$ 에 의한 수축력을 각각 62.85 fl.58%, 43.00 fl.60%, 24.44 fl.80% 12.5 fl.42%로 감소시켰다(p<0.05),

실시에 3> 오갈피 추출물의 토끼 옵경 해면체 평활근내 cGMP 및 cAMP 농도에 미는 영향(생체외 실험)

토끼 용경 해면체 평활근을 PHE로 수축시킨 상태에서 오갈피를 투여하여 이완읍 나도한 후 최대 이완이 유지되는 상태에서 조직을 즉시 동결시켜 영하 70℃에 보관 후 cGMP 및 cAMP 분석 킷트(BlOTRA cellular communication assays kit) (Amersham

armcia biotech, Buckinghamshire UK)를 이용하여 효소 면역 부석 방법(enzyme aunoassay, EIA)을 수행해 cGMP 및 cAMP를 측정하였다.

그 결과, PHE에 의해 수축된 해면체 평활근 결편에서 오갈피 추출물 HS의 처리도 의존적으로 해면체 평활근내 cGMP 및 cAMP의 농도가 증가하였다(도 2).

상기 실시에 1 내지 실시에 4의 모든 실험 결과는 컴퓨터의 액셀 프로그램에서 군과 표준오차를 구하였고, 각 측정군간의 의의 판정은 만-위트니 U 테스트 ann-Whitney U test)나 스튜턴트 티 테스트(student's t test)를, 약물능도별 평활 강력의 변화는 심플 리그레션 테스트(simple regression test)를 이용하여 p<0.05 때 유의성이 있는 결과로 판정하였다.

실시에 5> 오갈피 추출물의 복용이 흰쥐 음경 발기에 미치는 영향(생체내 실험)
-1> 오갈피 추출물의 제조

본 발명에서는 천안 수신물산능장에서 흰털오갈피(Acanthopanax divaricatus r. albeofructus)를 채취하여, 즐기를 건조한 후 세절하여 70% 에탄올을 이용하여 품의약 규격에 따라 제조한 추출물(HS)을 사용하였다.

-2> 흰쥐에서 오갈피 추출물 경구 투여에 따른 음경 해면체 압력 변화

250-350 g의 스프라그 도우리(Sprague Dawley) 종 흰쥐 수컷을 대상으로 하였다 -흰쥐는 대조군과 오갈피 투여군으로 나누었으며, 오갈피 투여군은 오갈피 추출물 50, 100 또는 200 mg/kg씩 생리식염수에 섞어 주사기를 이용하여 구강에 직접 하한번 투여하였으며, 투여 기간은 2주 또는 4주 동안 실시하였다.

환취 복강에 소듐 펜토바비탈 30-50 mg/kg을 수입하여 마취시키고, 복부를 정증 개하여 방광과 전립선을 노출시킨후 전립선 후측벽에 위치한 주골반신경절을 찾아그 분지인 골반신경 및 음경 해면체 신경을 박리하였다. 백금 전국을 음경 해면신경에 설치하고 전기 자극기(STM100A, Biopac system, Santa barbara, CA, S.A.)에 연결하였다. 음경 표피를 절개하여 음경해면체를 노출시킨후 해면체내압 부정을 위해 266 침을 음경 해면체내에 유치하였으며 실험기간동안 전기적 자극이나물주입에 따른 전신혈류의 상태를 파악하기 위하여 경동맥에 226 안지오 나들 mgio needle)을 유치하여 트랜스듀서(transducer) 및 폴리그래프 시스템(polygraph stem)을 통해 지속적으로 혈압을 측정하였다. 전신혈압과 해면체내압은 소랜손 트스팩(Sorenson transpac)(Abbott Critical Care System, U.S.A.)을 통해 차등증폭(DA100, Biopac system, U.S.A.)에 연결하고, 데이터 액퀴지션(data quisition)(MP 100, Biopac system, U.S.A.)으로 측정하였으며, 데이터 분석 프로램(Acqknowledge 3.2 program, Biopac system, U.S.A.)을 이용하여 분석 특하였다.

또한, 해면체 신경자극에 의한 음경발기의 반응을 평가하기 위하여 해면체신경 극 (frequency: 2Hz, threshold: 2 Volt)에 따른 해면체내압을 측정하여 최대 해면 내압을 비교하였다.

그 결과, HS를 경구 투여한 경우 대조군에 비해 음경 받기를 유의성있게 항상시다 (p<0.05). HS의 투여 용량과 기간에 따라 음경 받기력의 차이가 있었으며, 2주안 투여한 경우 50 mg/kg/일의 농도로 투여하였을 때 발기력이 일시적으로 증가하으나, 100 mg/kg/일의 농도로 4주 동안 투여하였을 때의 발기력이 가장수하였다. 또한, 투여 기간이 증가될수록 발기력이 증가되었다(도 3).

실시에 6> 오갈피 추출물의 흰쥐 음경 해면제 평활근내 cGMP 및 cAMP 농도에 미는 영향(생제내 실험)

현科 용경 해면체 평활근을 신경자극으로 최대 움경발기를 유도한 후 최대 음경 기가 유지되는 상태에서 조직을 즉시 동결시켜 제거하고 영하 70℃에 보관한 후 MP 및 cAMP 분석 킷트(BIOTRA cellular communication assays kit) (Amersham armcia biotech, Buckinghamshire UK)를 이용하여 효소 면역 부석 방법(enzyme munoassay, EIA)을 수행해 cGMP 및 cAMP를 측정하였다.

그 결과, 흰쥐의 음경 해면체 평활근을 신경자극시킨 대조군의 경우 음경 발기음경 해면체의 cGMP 및 cAMP의 농도가 증가함을 확인하였다. 그리고, HS 100 mg//일의 농도로 2주 또는 4주 동안 경구투여한 뒤 해면체 신경자극에 의한 음경 발기 cGMP 및 cAMP의 농도는 대조군에 비해 유의적으로 증가하였다(p<0.05)(도 4). 따

서. 오갈피 추출물을 경구투여할 때에는 장기 복용할수록 음경 해면체 평활근의 • NP 및 cAMP의 농도가 증가함을 알 수 있었다.

상기 실시에 1 내지 실시에 6의 모든 실험 결과는 컴퓨터의 액셀 프로그램에서 균과 표준오차를 구하였고, 각 측정군간의 의의 판정은 만-위트니 U 테스트 ann-Whitney U test)나 스튜던트 터 테스트(student's t test)를, 약물능도별 평맡 장력의 변화는 심플 리그레션 테스트(simple regression test)를 이용하여 p<0.05 때 유의성이 있는 결과로 판정하였다.

#### 『조예 1> 오갈피 추출물을 함유하는 건강 식품의 제조

상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 오갈피 추출물은 발기부전 증세 호전 효가 뛰어나다. 이에, 본 발명자들은 상기 오갈피 추출물을 유효성분으로 함유하는 강 식품을 하기와 같이 제조하였다.

#### -1> 드링크의 제조

꿑	522	mg
치옥토산아미드	5	mg
니코틴산아미드	10	шg
염산리보플라빈나트 <b>륨</b>	3	œg
염산피리독신	2	mg

이노시를 30 ms \*\*\* 오르트산 50 ms 오갈피 추출물 1.28 ms

상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 음료를 제조하였다.

#### -2> 츄잉껌의 제조

전베이스 20 x 설탕 76.36 ~ 76.76 x 오갈피 추출물 0.24 ~ 0.64 x 후르스항 1 x 물 2 x

상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 츄잉껌을 제조하였다.

#### -3> 캔디의 제조

설탕 50 ~ 60 %

물엿 39.26 ~ 49.66 %

오갈피 추출물 0.24 ~ 0.64 %

오렌지향 0.1 %

상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 캔디를 제조하였다.

#### -4> 비스켓의 제조

박력1급	88 kg
중력1급	76.4 kg
정백당	16.5 kg
식염	2.5 kg
포도당	2.7 kg
팜쇼트닝	40.5 kg
암모	5.3 kg
중조	0.6 kg
중아 <b>황</b> 산나트룹	0.55 kg
쌀가루	5.0 kg
비타민 B1	0.003 kg
비타민 B2	0.003 kg
밀크향	0.16 kg
물	71.1 kg
전지분유	4 kg
대용분유	1 kg
제일인산칼슘	0.1 kg
살포염	1 kg

분무유 25 kg.

-오갈피 추출물 0.2 ~ 0.5 kg

상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 비스켓을 제조하였다.

#### -5> 아이스크림의 제조

유지방	10.0 %
무지유고형분	10.8 %
설탕	12.0 %
물엿	3.0 %
유화안정제 (스팬, span)	0.5 %
향료 (스트로베리)	0.15 %
물	63.31 ~ 62.91 %
오갈피 추출물	0.24 ~ 0.64 %

상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 아이스크림을 제조하였

#### -6> 쵸코렛의 제조

설탕	34.36 ~ 34.76 %
코코아 버터	34 %
교코아 매스	15 %

교코아 파우다 15 % 레시틴 0.5 % 바닐라향 0.5 %

오갈피 추출물 0.24 ~ 0.64 %

상기 조성 및 함량으로 하여 통상적인 방법을 사용하여 초코렛을 제조하였다.

#### -7> 국수 및 라면의 제조

하기 표 1의 조성 및 함량으로 하여 회전이 빠르고 견고한 반죽기를 사용하여 합물 2 kg과 반죽액 1.2 kg을 혼합하여 10-15분간 교반하여 조성물을 완성한다. 렇게 완성된 조성물은 압출 성형기로 면발의 형태로 압출 성형하고, 압출성형기에 하여 면발이 성형되면, 스텀으로 중숙해 1차 김을 뺀 후 냉동 동결 건조기를 사용 여 건조시킴으로써 건국수를 제조한다. 자연 건조시키면 모양이 제대로 만들어지 않고 부러지거나 딱딱해 삶아지지 않지만, 냉동 동결 건조시키면 모양이 그대로 고 잘 삶아 질 뿐만 아니라, 국수가 부드러우면서 식감이 좋고 원래 성분이 그대로 지된다.

라면은 건국수와 사용하는 재료와 성형 공정이 동일하고, 다만 압축 성형기의 형만 달라질 뿐이다. 라면은 성형 후 식용유에 튀기거나, 중숙후 1차 김을 때후 로 동결 냉동 건조하여 포장한다.

#### 班 1】

조성 발생 흔합물 발가루 40 중앙도 밀단백질 30 중앙도 밀가루 15 중앙도 권분 10 중앙도 건분 10 중앙도 서목대 가루 5 중앙로 반즉액 물 90 중앙도 오람피 추출물 10 중앙도

#### -8> 멱의 제조

하기 표 2의 조성 및 함량으로 하여 혼합물 2 kg과 반죽액 1 kg을 혼합하여 ~15분간 교반하여 스텀으로 중숙함으로써 조성물을 완성한다. 이렇게 완성된 조성 을 걸면 또는 가래딱 성형기에 넣고 압출성형 함으로써 딱을 만든다.

#### 丑 2)

	조성	합량
혼합물	쌀가부	60 중량%
	밀단백질	30 중량%
	서목태가부	7 중량%
	설탕	2 중량%
반축액	臣	90 중량\$
	오갈피 추출물	10 중량\$
	경제염	미량

#### -9> 빵의 제조

하기 표 3의 조성 및 함량으로 하여 혼합물 2 kg과 반죽액 900 8을 혼합하여  $^{\circ}$  분간 교반한 후 35 'C-40 'C에서 30분 발효함으로써 조성물을 완성한다. 이것을 일한 형태로 성형하여 가마슴에 진다.

Ŧ 3]

조정		합량
혼합분	<u> </u>	30 중량%
	밀단백질	30 중량%
	밀가루	30 중량%
	서복태가쿠	8 중량%
	오리고당 _	2 중량%
반죽액	8	90 중량%
	오갈피 추출물	10 중량%
	정제염,파우다,이스트	미량

#### N조예 2> 오갈피 추출물을 유효성분으로 함유하는 발기부견 치료제의 제조

본 발명자들은 상기 실시에의 생체외 실험 및 동물실험에서 발기부전 증세 완화 L과가 가장 좋은 것으로 증명된 흰털 오갈피 줄기의 에탄을 추출물을 동결건조하여 말로 만든후 캡슐당 500 mg을 충진하여 발기부전 치료제를 제조하였다.

#### J시예 7> 오갈피 추출물을 발기부전 치료제를 이용한 임상 실험

제조에 2에서 제조한 발기부전 치료제를 이용하여 발기부전 증세를 가진 환자를 상으로 임상실험을 수행하였다. 48명의 환자를 대상으로 하였으며, 환자의 평균 령은 43.4세로 최고령자는 50세, 최연소자는 36세였다. 투여방법은 1일 3회, 1회 2캡슐로 2개월 동안 경구 투여하였다. 당뇨병 환자 10명, 고혈압 환자 6명, 고지 증 환자 4명. 심인성(정신적) 발기부전 환자 12명. 저 테스토스테론 환자 6명, 원 불명 발기부전 환자 10 명을 대상 환자로 하였다. 2개월 동안 2주마다 환자와의 담과 성욕, 발기능 향상, 만족도등의 기재 항목이 포함된 설문지 조사를 통해 발기 전 중세 변화를 판정하였다.

그 결과, 2개월 동안의 경구투여 기간 동안 48명의 환자중 35명의 환자, 즉
.9%의 환자가 발기능 항상 효과가 있었으며, 소화불량이 있는 2명 이외에는 다른
작용이 없었다. 따라서, 본 발명의 오갈피 추출물을 유효성분으로 함유하는 발기
전 치료제는 천연물을 원료로 하여 부작용이 적을 뿐만 아니라 발기부전 중세 완화

다과도 뛰어남을 알 수 있다.

#### 발명의 **효**과]

상기에서 살펴본 바와 같이. 본 발명의 오갈피 즐기 에탄을 추출물은 음경의 발력을 증가시키는 능력이 우수하므로, 발기부전 중세 호전용 건강식품 또는 발기부치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

38-31

•

#### 특허청구범위]

#### 성구항 1]

발기부전 중세 호전 효능을 갖는 오갈피 알쿄올 추출물.

#### 성구항 2]

제 1항에 있어서, 오갈피는 흰털오갈피, 가시오갈피, 민가시오갈피 및 섬오갈피 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 추출물.

#### 성구항 3]

제 2항에 있어서, 오갈피는 흰털오갈피인 것을 특징으로 하는 추출물.

#### 성구항 4]

제 1항에 있어서, 오갈피 추출물은 오갈피의 줄기 또는 뿌리의 추출물인 것을 장으로 하는 추출물.

#### 성구항 5]

계 1항에 있어서, 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올로 구성된 군으 부터 선택되는 것을 특징으로 하는 추출물.

#### 성구항 6]

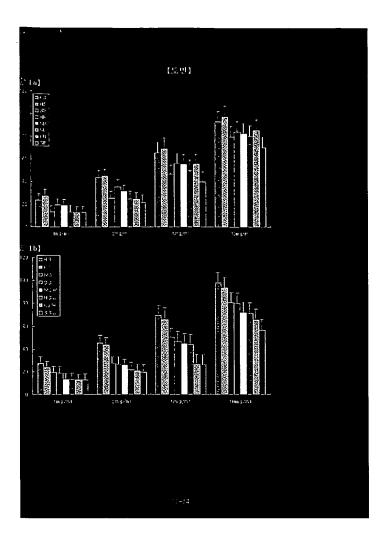
" 제 5항에 있어서, 알코올은 예탄올인 것을 특징으로 하는 수출물.

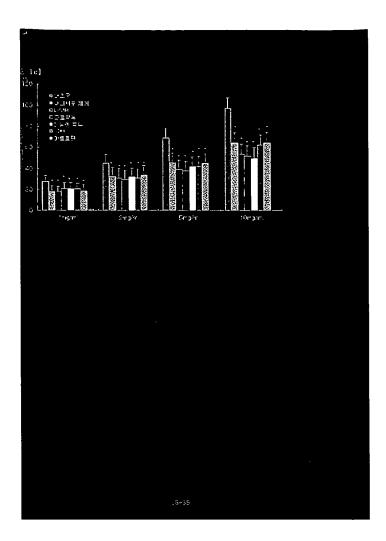
#### 성구항 7]

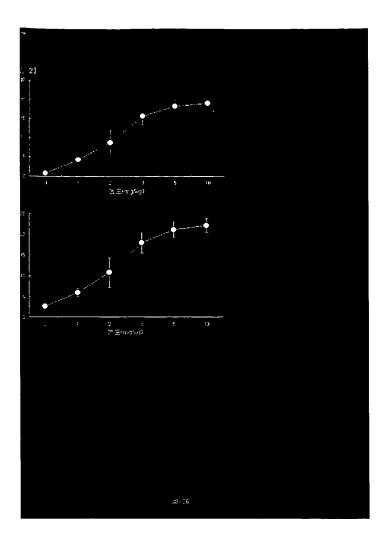
제 1항의 오갈피 알코올 추출물을 유효성분으로 함유하는 발기부전 증세 호전용 1강식품.

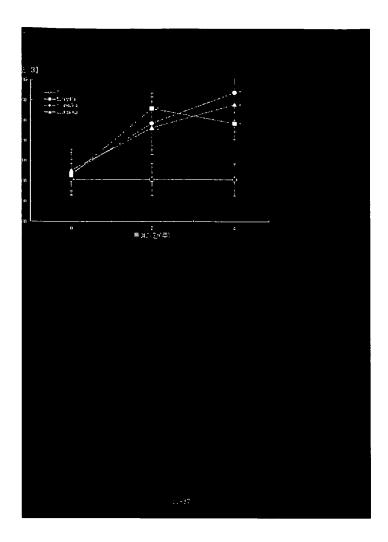
#### 성구항 8]

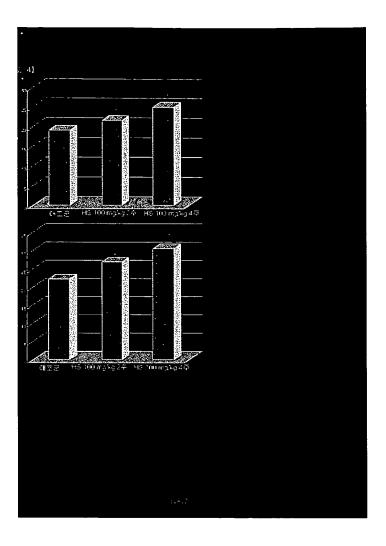
제 1항의 오갈피 알코올 추출물을 유효성분으로 함유하는 발기부전 치료제.











# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/002338

International filing date: 14 September 2004 (14.09.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR

Number: 10-2003-0063728

Filing date: 15 September 2003 (15.09.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 04 October 2004 (04.10.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in

compliance with Rule 17.1(a) or (b)



# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

### **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

☐ OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.